



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2015

Probiotika Einsatz beim Pferd – Sinn oder Unsinn

Schoster, Angelika

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-120982>

Conference or Workshop Item

Accepted Version

Originally published at:

Schoster, Angelika (2015). Probiotika Einsatz beim Pferd – Sinn oder Unsinn. In: Herbsttagung der Vereinigung der österreichischen Pferdeterärzte (VÖP), Mauerbach, Österreich, 19 November 2015. s.n., 1-5.

Probiotika Einsatz beim Pferd – Sinn oder Unsinn

Angelika Schoster Dr.med.vet, DVSc, DACVIM, DECEIM
Vetsuisse Fakultät Zürich – Universität Zürich, Schweiz

Probiotika sind lebende Bakterien oder Pilze die sich im Darm vermehren und einen gesundheitlichen Nutzen bringen. Probiotika werden häufig zur Prävention und Therapie diverser Erkrankungen, vor allem gastrointestinaler Erkrankungen in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt. Die Wirkweise der Probiotika ist sehr vielfältig, zielt jedoch im generellen darauf ab die Darmflora zu stabilisieren. Die Effektivität von Probiotika in der Pferdemedizin ist umstritten, auch wegen der vorherrschenden Meinung der fehlenden Nebenwirkungen. Jedoch werden sie häufig von Tierärzten und Besitzern zur Prävention oder Therapie von Durchfall Erkrankungen eingesetzt.. Probiotika können allerdings zu Nebenwirkungen führen und sollten vor allem bei Fohlen nicht als universell apathogen angesehen werden. Es gibt wenige Studien, welche die Wirksamkeit von Probiotika zur Therapie und Prävention von gastrointestinalen Erkrankungen beim Pferd untersucht haben und die Ergebnisse dieser Studien waren eher enttäuschend. Die Qualitätskontrolle von Produkten am nordamerikanischen Markt ist nicht gewährleistet, sodass diese Produkte nicht für Studien oder in der Klinik benutzt werden sollen. In Europa gibt es nur vier zugelassene Probiotika für das Pferd. Basierend auf den bisherigen Studien ist es fraglich, ob der Einsatz von Probiotika mit einem oder wenigen Bakterienstämmen in der momentan vorherrschenden Dosis genug Effekt auf die komplexe Mikrobiota (Darmflora) des Pferdes haben kann. Zukünftige Studien sollten darauf fokussieren andere Bakterienstämme, wie zum Beispiel apathogene Clostridien die beim Pferd den Hauptteil der Darmflora ausmachen, als Probiotikum einzusetzen beziehungsweise überhaupt einen allgemeineren Zugang wählen und die gesamte Mikrobiota eines gesunden Tieres mittels Transfaunation zu übertragen.

Definition

Probiotika sind lebende Mikroorganismen die dem Wirtsorganismus einen Vorteil zusätzlich zu Nährstoffen bringen, wenn sie in ausreichender Menge verabreicht werden. Verschiedene Bakterien und Pilze werden als Probiotika verwendet (Tabelle 1).

Tabelle 1: Als Probiotika verwendete Bakterien und Pilze

<i>Saccharomyces (yeast)</i>
<i>Lactobacillus</i>
<i>Bacteroides</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Enterococcus</i>
<i>Bacillus</i>
<i>Nitrobacter</i>
<i>Nitrosomonas</i>
<i>Streptococcus</i>
<i>Rhodobacter</i>
<i>Fusobacterium</i>
<i>Butyrivibrio</i>
<i>Rhodobacter</i>
<i>Clostridium</i>
<i>Eubacterium</i>

Die grauen Felder kennzeichnen Bakterien/Pilze die bei Pferden verwendet werden

Zulassung

In den USA können Probiotika entweder als Tierarzneimittel zugelassen werden, in diesem Fall muss die Zulassung durch die ‚Food and Drug Administration (FDA)‘ erfolgen, oder als Futtermittelzusatz. Wenn das Probiotikum als Futtermittelzusatz angemeldet wird, obliegt es im Gegensatz zum europäischen Raum keinem weiteren Zulassungsverfahren. In den USA gibt es momentan keine als Tierarzneimittel zugelassenen Antibiotika für Pferde, allerdings sehr viele Probiotika die als Futtermittelzusatz in Futtermittelgeschäften verkauft werden. Das hat zur Folge, dass diese Produkte keinerlei Qualitätskontrolle unterworfen sind. Lediglich die Kennzeichnung ist reguliert und erlaubt keine Angaben zum gesundheitlichen Nutzen. Dies ist jedoch sehr vage gehalten und wird kaum überprüft (www.fda.com).

In Europa werden Probiotika als Futterzusatzstoffe zur Stabilisierung der Darmflora geregelt. Alle Futtermittelzusatzstoffe bedürfen seit 2003 (Übergangsfrist 2010) einer Zulassung durch die Europäische Union (EU Verordnung Nr. 1831/2003). Probiotika können nur auf den Markt gebracht werden, wenn sie der EU Regulation Nr. 1831/2003 konform sind.

Zulassungen werden für spezifische Tierarten, für eine spezifische Indikation und nur für 10 Jahre erteilt. Im Moment gibt es für Pferde 4 zugelassene Probiotika (Tabelle 2).

Tabelle 2: Probiotika mit EU Zulassung für Pferde

Biosprint	Saccharomyces cerevisiae	Verbesserte Ballaststoff Verdauung
Levucell	Saccharomyces cerevisiae	Verbesserte Ballaststoff Verdauung
Yea-Sacc	Saccharomyces cerevisiae	Verbesserte Ballaststoff Verdauung
ColiCure	Escherichia coli	Verbesserte Kotkonsistenz

Produkte die keine lebenden Bakterien, sondern nur zur Wachstumsförderung probiotischer Keime genutzt werden, werden Prebiotika genannt. Über Futtermittelgeschäfte oder das Internet können viele ‚Probiotika‘ bezogen werden, die jedoch keinerlei aktive Mikroorganismen als Inhaltsstoffe haben und somit fälschlicherweise als Probiotika bezeichnet werden.

Wirkmechanismen

Die Mikrobiota des Darmes ist die Gesamtheit der Bakterien, Pilze und Protozoen die im Magen-Darm-Trakt leben. Es wird vermutet dass bis zu 10^{14} Mikroorganismen in einem Menschen leben, das entspricht etwa 22.000 Mal der Weltbevölkerung. Viele dieser Bakterien sind nicht identifiziert und die Funktion ist unbekannt. Die Mikrobiota ist ein offenes komplexes Ökosystem, das wichtig für den Organismus ist. Diese Mikrobiota ist einerseits wichtig für die Verdauung von Nährstoffen, andererseits interagiert die Mikrobiota auch mit dem Immunsystem lokal im Darm. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit für die Mikrobiota den Organismus als Ganzes zu beeinflussen. Die Mikroorganismen leben in gesunden Tieren und Menschen symbiotisch zusammen und sind sehr stabil. Das Wirtstier liefert den Bakterien wichtige Nährstoffe, ideale Lebensbedingungen und Abtransport von Stoffwechselprodukten. Die Mikrobiota liefert dem Wirtstier Schutz der Darmschleimhaut vor Infekten durch Pathogene, antagonistische Wirkung gegen Pathogene, Beitrag zur Ausreifung des Immunsystems des Wirtes sowie Verdauung von Nährstoffen und Vitamin Synthese. Eine Störung dieser Symbiose nennt man eine Dysbiose. Eine Dysbiose der Mikrobiota wurden in der Humanmedizin mit gastrointestinalen Erkrankungen aber auch mit extra gastrointestinalen Erkrankungen in Verbindung gebracht (Alzheimer, Rheuma). Bei Pferden ist eine Störung der Mikrobiota bei Erkrankungen wie Kolitis, Grass sickness und Hufrehe bekannt¹⁻³.

Der Wirkmechanismus von Probiotika beruht im Wesentlichen theoretisch darauf einer Dysbiose entgegenzuwirken beziehungsweise eine solche wieder auszugleichen. Die wichtigsten Wirkweisen der Probiotika sind hierbei⁴:

1. Bildung von Substanzen die pathogene Bakterien hemmen bzw. abtöten
2. Bildung von Substanzen die bakterielle Toxine neutralisieren bzw. deren Bildung hemmen
3. Modulation des Immunsystems des Wirttieres
4. Verdrängung von pathogenen Bakterien von der Darmschleimhaut

Klinische Studien bei Pferden

Es gibt wenige veröffentlichte Studien welche die Effektivität von Probiotika bei Pferden untersucht haben. Diese Studien haben unterschiedliche Produkte verwendet, in unterschiedlichen Dosierungen mit unterschiedlichen Zielsetzungen daher ist ein Vergleich sehr schwierig⁵. Die Dosierungen die beim Pferd angewendet werden, sind aus der Humanmedizin extrapoliert und nicht durch Studien belegt. Es ist unklar ob diese Dosierungen adäquat sind.

Therapie von akuter Kolitis

Es gibt zwei Studien zum Einsatz von Probiotika als zusätzliche Therapie bei Pferden mit akuter Kolitis. In beiden kam *Saccharomyces boulardii* als Probiotikum zum Einsatz. In einer Studie konnte kein positiver Effekt von Probiotika Behandlung gezeigt werden⁶. In der zweiten randomisierten Studie konnte eine kürzere Dauer des Durchfalls in Probiotika behandelten Pferden gezeigt werden, jedoch kein Unterschied im Bezug auf Überleben oder Dauer des Klinikaufenthaltes⁷. Die Studie verglich 2 Gruppen von 7 Pferden mit akutem Durchfall. Dies ist nicht ausreichend um einen deutlichen Effekt von Probiotika zu zeigen.

Prävention von Durchfall bei Fohlen

Der Effekt von Probiotika auf die Prävention von Durchfall bei Fohlen wurde in vier Studien untersucht. In zwei dieser Studien hatten Fohlen welche mit Probiotika behandelt wurden eine höhere Inzidenz von Durchfällen, die so schwer waren, dass eine tierärztliche Behandlung nötig war^{8,9}. Konträr dazu, konnte in einer dritten Studie die Inzidenz von Durchfall durch Gabe eines Probiotikum gesenkt werden¹⁰. Es ist unklar wie klinisch signifikant der Durchfall bei diesen Fohlen war, da eine tierärztliche Behandlung nicht nötig war. In einer vierten Studie konnte die Inzidenz von Durchfall über einen Zeitraum von 21 Wochen um 40% durch Probiotika Gabe gesenkt werden¹¹. Diese Ergebnisse müssen jedoch auch kritisch betrachtet werden, da die Verteilung der Fohlen in den beiden Gruppen ungleich war, die Studie nicht kontrolliert war und die Fohlen nur alle 2 Wochen untersucht wurden.

Zusammenfassend kann ein positiver Effekt von Probiotika bei Fohlen wissenschaftlich nicht gesichert und ein negativer Effekt nicht ausgeschlossen werden. Probiotika sollten bei Fohlen nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Kotkonsistenz und Geruch

Das einzige Produkt mit EU Zulassung zur Verbesserung der Kotkonsistenz ist ColiCure. Die Studien zum Nachweis der Effektivität dieser Produkte sind nicht in „peer-reviewed“ Journals veröffentlicht. Obwohl die EFSA den Nachweis der Effektivität als genug für die Zulassung erachtet hat, kann man diesen als maximal schwach bezeichnen, wenn man die Studien genauer evaluiert. (www.efsa.com).

Die verfügbaren Daten sind unvollständig und können nur schwer interpretiert werden. Die Hersteller berichten, dass die Kotkonsistenz in vier durchgeführten Studien verbessert werden konnte. Es ist jedoch unklar was genau der Ausgangspunkt dieser Studien war, wie die Pferde selektiert wurden, wie genau sich die Kotkonsistenz und der Kotgeruch verbessert haben, und

eine Kontrollpopulation war teilweise nicht inkludiert. Der wissenschaftliche Wert dieser Studien ist daher fraglich.

Sandausscheidung

Die Administration eines Symbiotikums (Saccharomyces, Lactobacillus Enterococcus, Psyllium) hat in einer Studie zu einer Verdoppelung der Sandausscheidung ab Tag 4 der Gabe geführt¹². Es ist unklar ob dieser Effekt durch die Probiotika oder das zugesetzte Psyllium verursacht wurde.

Salmonellenausscheidung

In drei Studien wurde untersucht, ob die Administration von Probiotika zu einer reduzierten Salmonellenausscheidung beim Pferd führt. In zwei Studie konnte dies nicht nachgewiesen werden^{13,14}, während in der anderen Studie die Ausscheidung durch Probiotikagabe um 65% verringert werden konnte¹⁵. Dies hatte jedoch aufgrund des Studiendesigns keine statistische Signifikanz. Auch hier ist der wissenschaftliche Beweis nicht ausreichend, um eine Effektivität zu attestieren.

Nebenwirkungen

In der Humanmedizin sind intestinale und extraintestinale Nebenwirkungen beschrieben. Intestinale Nebenwirkungen sind beim adulten Pferd nicht beschrieben und sogar Dosierungen bis zu dem zehnfachen der Initialdosis haben in einer Studie zu keinen Nebenwirkungen geführt¹³. Jedoch konnte bei Fohlen in 2 Studien (siehe oben) ein negative Effekt nachgewiesen werden, mit einer erhöhten Inzidenz von Durchfällen in der Probiotika behandelten Gruppe^{8,9}. Extraintestinale Nebenwirkungen, in der Humanmedizin in Form von Sepsis erzeugt durch den Bakterienstamm beschrieben, sind beim Pferd bis jetzt nicht bekannt.

Effekt auf die gastrointestinale Mikrobiota von Pferden

Ein direkter Effekt auf die gastrointestinale Mikrobiota von Pferden konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Die wenigen publizierten Studien, die Zusammensetzung der Mikrobiota nach Probiotikagabe untersucht haben, taten dies mit Methoden die auf Bakterienkultur beruhen. Heute ist bekannt, dass bis zu 85% der Mikrobiota aus Bakterien besteht die wir nicht kultivieren können und daher diese Initialen Studien auf Kulturbasis keine relevanten Ergebnisse liefern können. Auch PCR-basierende Methoden haben Limitationen. Erst in den letzten Jahren hat sich eine neue Methode etabliert, next generation sequencing, mit der die Mikrobiota nun vollständig untersucht werden kann. Bei Pferden gibt es bisher wenige Studien die Mikrobiota mit dieser Methode untersucht haben. Es konnte aber gezeigt werden, dass die Hauptbestandteile der Mikrobiota bei gesunden Pferden aus Firmicutes, Proteobacteria und Verrucomicrobia bestehen. Vor allem das Phylum der Firmicutes, zu denen die Clostridien gehören, spielt eine wesentliche Rolle in der Mikrobiota des Pferdes.

Perspektiven für die Zukunft

Aufgrund dieser enttäuschenden klinischen Ergebnisse sollte die Zugangsweise zur Probiotikaforschung und Nutzung verändert werden.

Eine Möglichkeit wäre, anstatt der bisher untersuchten Lactobacillen und Saccharomyces, die in der Mikrobiota der Pferde wenig prävalent sind, potenzielle Probiotika zu erforschen, die prävalenter sind. Der Einsatz von kommensualen apathogenen Clostridien würde sich hierzu anbieten.

In der Humanmedizin kommt seit wenigen Jahren auch eine holistische Methode zum Einsatz, die sogenannte fäkale Transplantation (Stuhltransplantation). Hierbei wird die gesamte gesunde Mikrobiota eines Spenders in den Darm des erkrankten Empfängers übertragen. Im Falle von *Clostridium difficile* assoziierten Durchfällen konnte hier in der Humanmedizin eine Therapierate von über 90% erzielt werden. Diese Methode wird nun auch für andere Erkrankungen wie Morbus Crohn, IBD und ulzerative Kolitis untersucht. In der Veterinärmedizin ist die Methode der Mikrobiotaübertragung (Pansensafteingabe) bei der Kuh bestens bekannt, allerdings bei Kleintieren und Pferden bisher nicht weit verbreitet. Die Übertragung von Kot eines gesunden Pferdes in ein erkranktes Pferd per Nasenschlundsonde bietet eine interessante Möglichkeit der Therapie.

Referenzen

1. Costa MC, Arroyo LG, Allen-Vercos E, et al. Comparison of the Fecal Microbiota of Healthy Horses and Horses with Colitis by High Throughput Sequencing of the V3-V5 Region of the 16S rRNA Gene. PLoS One 2012;7:e41484.
2. Milinovich GJ, Trott DJ, Burrell PC, et al. Fluorescence in situ hybridization analysis of hindgut bacteria associated with the development of equine laminitis. Environmental Microbiology 2007;9:2090-2100.
3. Garrett LA, Brown R, Poxton IR. A comparative study of the intestinal microbiota of healthy horses and those suffering from equine grass sickness. Vet Microbiol 2002;87:81-88.
4. Thomas CM, Versalovic J. Probiotics-host communication: Modulation of signaling pathways in the intestine. Gut Microbes 2010;1:148-163.
5. Schoster A, Weese JS, Guardabassi L. Probiotic Use in Horses - What is the Evidence for Their Clinical Efficacy? J Vet Intern Med 2014.
6. Boyle AG, Magdesian KG, Durando MM, et al. Saccharomyces boulardii viability and efficacy in horses with antimicrobial-induced diarrhoea. Vet Rec 2013;172:128.
7. Desrochers AM, Dolente BA, Roy MF, et al. Efficacy of Saccharomyces boulardii for treatment of horses with acute enterocolitis. J Am Vet Med Assoc 2005;227:954-959.
8. Schoster A, Staempfli HR, Abrahams M, et al. Effect of a Probiotic on Prevention of Diarrhea and Clostridium difficile and Clostridium perfringens Shedding in Foals. J Vet Intern Med 2015.
9. Weese JS, Rousseau J. Evaluation of Lactobacillus pentosus WE7 for prevention of diarrhea in neonatal foals. J Am Vet Med Assoc 2005;226:2031-2034.
10. Yuyama T. Evaluation of a host-specific Lactobacillus probiotic in neonatal foals. In: Yusa S, ed. Journal of Applied Research in Veterinary Medicine: 2004:26-32.
11. Tanabe S, Suzuki T, Wasano Y, et al. Anti-inflammatory and Intestinal Barrier-protective Activities of Commensal Lactobacilli and Bifidobacteria in Thoroughbreds: Role of Probiotics in Diarrhea Prevention in Neonatal Thoroughbreds. J Equine Sci 2014;25:37-43.
12. Landes AD, Hassel DM, Funk JD, Hill A. Fecal sand clearance is enhanced with a product combining probiotics, prebiotics, and psyllium in clinically normal horses. Journal of Equine Veterinary Science 2008;28:79-84.
13. Parraga ME, Spier SJ, Thurmond M, Hirsh D. A clinical trial of probiotic administration for prevention of Salmonella shedding in the postoperative period in horses with colic. J Vet Intern Med 1997;11:36-41.
14. Kim LM, Morley PS, Traub-Dargatz JL, et al. Factors associated with Salmonella shedding among equine colic patients at a veterinary teaching hospital. J Am Vet Med Assoc 2001;218:740-748.
15. Ward MP, Alinovi CA, Couetil LL, et al. A Randomized clinical trial using probiotics to prevent Salmonella fecal shedding in hospitalized horses. Journal of Equine Veterinary Science 2004;24:242-247.